

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES



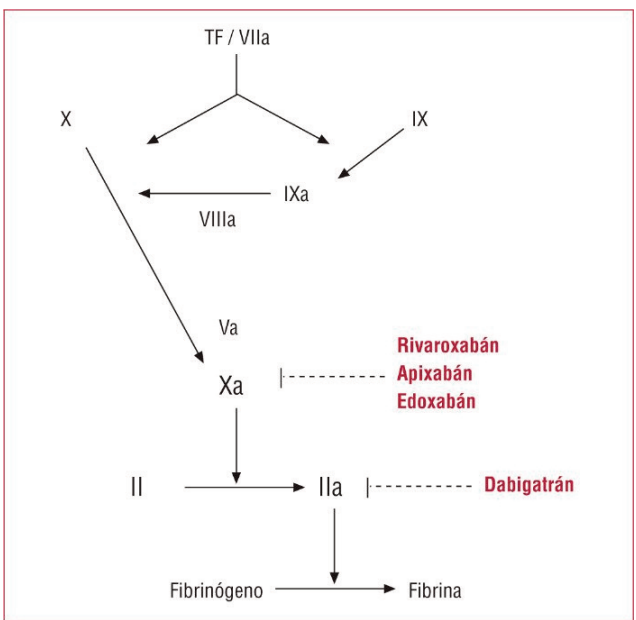
TFG - CONVOCATORIA JUNIO 2017 - FACULTAD FARMACIA UCM

RAQUEL DE SANTIAGO ÁLVAREZ



1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El tratamiento anticoagulante con Antagonistas de la Vitamina K (AVK) es muy complejo. Los anticoagulantes orales directos [ACOD; en documentos precedentes denominados NACO (Nuevos AntiCoagulantes Orales)] han supuesto una alternativa a los fármacos inhibidores de la vitamina K, presentando un mayor margen terapéutico así como una menor variabilidad intra- e interindividual. Por otra parte, pueden administrarse a dosis fijas sin necesidad de una monitorización tan estrecha como requieren los AVK.



En la actualidad existen tres inhibidores directos del factor X activado (Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (Dabigatrán) con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones. Al contrario que los anticoagulantes disponibles hasta el momento, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos.



2 OBJETIVO

Realizar un estudio comparativo entre los cuatro ACOD:

- Dabigatrán
- Rivaroxabán
- Apixabán
- Edoxabán



3 METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una amplia revisión bibliográfica de diferentes bases de datos científicas. La principal fuente empleada ha sido la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Se empleó, además, la base de datos Medline (PubMed) y el buscador Google Académico. Una vez seleccionados los artículos definitivos, se procedió a su análisis completo.



4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Formas farmacéuticas

Los ACOD presentan formas farmacéuticas sólidas lo que permite su administración por vía oral. Las diferentes dosis en las que se presentan permiten adaptar el tratamiento a los requerimientos de cada paciente y a su enfermedad.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Forma farmacéutica	Cápsulas duras	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película
Dosis	75 mg 110 mg 150 mg	2,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	2,5 mg 5 mg	15 mg 30 mg 60 mg



4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.2 Indicaciones terapéuticas y posología

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica.	Dosis inicial 110 mg entre 1 y 4h tras la cirugía. Continuar con 220 mg/día durante 10 días en artroplastia de rodilla o 28-35 días en artroplastia de cadera. Reducir a 150 mg/día en pacientes con IR moderada, edad ≥ 75 años, o que reciben inhibidores de la GP-P de forma concomitante.		2,5 mg/12h. Dosis inicial entre 12 y 24h tras la intervención quirúrgica. Duración del tratamiento: ● de 32 a 38 días en artroplastia de cadera. ● de 10 a 14 días es artroplastia de rodilla.	
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o Ataque Isquémico Transitorio (AIT) previos.	150 mg/12h. Reducir a 110 mg/12h en: ● Pacientes de edad ≥ 80 años. ● Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante.	20 mg/día. Reducir a 15 mg/día en pacientes con IR moderada (Clr 30-49 ml/min) o grave (Clr 15-29 ml/min).	5 mg/12h. Reducir a 2,5 mg/12h en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: ● Edad ≥ 80 años ● Peso corporal ≤ 60 Kg ● Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/L).	60 mg/día. Reducir a 30 mg/día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: ● IR moderada o grave. ● Peso corporal ≤ 60 Kg. ● Uso concomitante de inhibidores de la GP-P: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.
Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.	150 mg/12h tras tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días.	Días 1 a 21: 15 mg/12h. Día 22 en adelante: 20mg/día. Reducir a 15 mg/día en pacientes con IR moderada (Clr 30-49 ml/min) o grave (Clr 15-29 ml/min).	10 mg/12h durante los 7 primeros días, seguida de 5mg/12h.	60 mg/día. Reducir a 30 mg/día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: ● IR moderada o grave. ● Peso corporal ≤ 60 Kg. ● Uso concomitante de inhibidores de la GP-P: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.



4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3 Precauciones especiales de empleo y contraindicaciones

De modo general, los nuevos anticoagulantes orales comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico. Estarán contraindicados en pacientes con hemorragia activa o diátesis hemorrágica importante. Finalmente, como cualquier otro fármaco, si existe alergia, intolerancia o hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.

Rivaroxabán → contraindicado en el tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un Ataque Isquémico Transitorio (AIT) previo.	Dabigatrán → contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (Clr < 30 ml/min).
--	--

Antes de iniciar el tratamiento es importante evaluar tanto la función renal para poder así ajustar la dosis de los distintos ACOD; como la función hepática. Recomendaciones de ACOD en presencia de insuficiencia hepática.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Leve	No restricción	No restricción	Usar con precaución	Usar con precaución
Moderada	No restricción	Evitar	Usar con precaución	Usar con precaución
Severa	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar



4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.4 Interacciones

- Los ACOD son sustrato de la glicoproteína P (GP-P):
 - Los inhibidores de la GP-P (amiodarona, ketoconazol, quinidina, verapamilo, dronedarona o claritromicina) aumentan la absorción, por lo que causan incremento en las concentraciones plasmáticas.
 - Los inductores de la GP-P (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína) las disminuyen.
- Los fármacos anti-Xa se metabolizan en parte por el citocromo P450-3A4, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel.
- La administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos incrementa el riesgo hemorrágico.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
DISMINUYEN EL EFECTO				
Rifampicina	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
Hierba de San Juan	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
Carbamazepina	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
Fenitoína	No asociar	No asociar	Precaución	Precaución
AUMENTAN EL EFECTO				
Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)	No asociar	No asociar	No asociar	Reducción de dosis (30 mg/día)
Inhibidores de proteasas del VIH (ritonavir y similares)	No asociar	No asociar	No asociar	
Eritromicina, claritromicina		Precaución		Reducción de dosis (30 mg/día)
Verapamilo	Reducción de dosis			
Amiodarona	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal.			
Dronedarona	No asociar	No se recomienda		Reducción de dosis (30 mg/día)
Quinidina	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal.			
AINE	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	No se recomienda el uso crónico de AINEs
Anticoagulantes	No asociar	No asociar	No asociar	No asociar
Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	AAS: se puede administrar junto con edoxabán a dosis bajas (≤ 100 mg/día) Clopidogrel: no asociar
Ciclosporina	No asociar			Reducción de dosis (30 mg/día)
Tacrolimus	No asociar			



4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.5 Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas son las de tipo hemorrágico. Estas hemorragias pueden dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, anemia o ambas.

Otras reacciones adversas frecuentes son:

- Dabigatrán:** dispepsia y sangrados gastrointestinales.
- Rivaroxabán:** náuseas y sangrados menores.
- Apixabán:** náuseas, contusiones y sangrados menores.
- Edoxabán:** resultados anormales en pruebas de función hepática, exantema y sangrados menores.



4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.6 Intoxicación y sobredosis por ACOD

Las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas autorizadas de los ACOD en caso de sobredosis y/o sangrado son las siguientes:

- Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.
- Retrasar o interrumpir el tratamiento anticoagulante si se considera conveniente.
- Tratamiento de soporte: carbón activado, control hemodinámico; localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/ endoscópica si procede.

En el caso del Dabigatrán:

- Mantener una diuresis adecuada, ya que se elimina principalmente por vía renal.
- Administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia.



5 CONCLUSIONES

- Los ACOD presentan una serie de ventajas frente a los anticoagulantes clásicos, lo que ha provocado un desplazamiento de estos en la terapéutica.
- Los ACOD presentan una serie de diferencias entre ellos en cuanto a su mecanismo de acción, formas de presentación, indicaciones, posología y farmacocinética. Asimismo, también tienen semejanzas en cuanto a sus contraindicaciones e interacciones (por el hecho de ser sustrato de la GP-P).

- Es necesaria cierta precaución en su uso debido a su reciente comercialización y por tanto, desconocimiento de algunos de sus efectos a largo plazo.
- Únicamente uno de ellos dispone de un antídoto específico comercializado: el idarucizumab (antídoto del Dabigatrán); lo que supone una ventaja frente al resto en caso de urgencia.
- La elección del anticoagulante adecuado tiene que ser individualizada de acuerdo a las características del paciente, con la participación de éste en el proceso de toma de decisiones.



6 BIBLIOGRAFÍA

